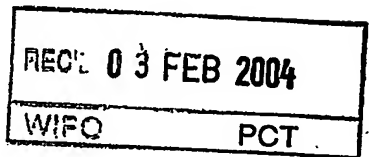


**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND****Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 103 00 032.1

**Anmeldetag:** 3. Januar 2003

**Anmelder/Inhaber:** E. Braun GmbH, Bahlingen/DE

**Bezeichnung:** Pulverinhalator

**IPC:** A 61 M 15/00

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der  
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 26. November 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident  
im Auftrag

Stech

Anmelderin:

E. Braun GmbH  
Unter Gereuth 7  
79353 Bahlingen

D-79108 FREIBURG  
Zähringer Str. 373

Telefon 07 61/55 45 21  
Telefax 07 61/55 45 25

Mein Zeichen 1304

Ihr Zeichen

Datum 2.1.2003

Pulverinhalator

Die Erfindung betrifft einen Pulverinhalator nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

Der erfindungsgemäße treibgasfreie Pulverinhalator dient zur inhalativen Applikation von pulverförmigen, feststofflichen Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln. Die Pulverinhalatoren setzen das Aerosol durch den Inhalationsvorgang frei, wobei die Energie für die Dispergierung durch den inspiratorischen Fluß gewonnen wird. Die pulverförmige Substanz ist dabei in einem Vorratsbehältnis, nämlich in einem Vorratsbehälter, in einer Kapsel oder in einem Blister enthalten. Bei den Inhalationspulvern handelt es sich dabei um galenische Produkte, welche auf den jeweiligen Inhalator speziell entwickelt werden. Je nach Art des Pulverinhalators wird der reine Wirkstoff eingesetzt oder der Wirkstoff mit einem Träger (unbedenklicher Hilfsstoff, meistens Laktose oder Glukose) für adhärenzte Wirkstoffpartikel. Eine weitere Möglichkeit, zuverlässige Pulverinhalatoren zu bereitzustellen, besteht darin, den mikronisierten Wirkstoff zu weichen sowie leicht zerstörbare Agglomerate aufzubauen.

Der Patient atmet bei den derzeit bekannten Pulverinhalatoren ein feines Pulver ein, wobei der Patient die Energie für die Erzeugung des Aerosols mit seinem Atemstrom selbst aufbringt. Dies hat den Vorteil, daß keine Koordinationsprobleme zwischen Freisetzung und Einatmung entstehen. Der Wirkstoff wird in einem beispielsweise spiralförmig geführten Luftstrom verwirbelt und gelangt mit dem Luftstrom direkt in die Bronchien. Allerdings bringt bei akuter Atemnot der Patient bei den derzeit bekannten Pulverinhalatoren aufgrund der Luftkanalwiderstände die für die Pulveraerosolbehandlung erforderliche Einatemungsstärke nicht immer auf.

Die bekannten Pulverinhalatoren sind dadurch gekennzeichnet, daß sie zu jedem Zeitpunkt einen offenen Luftkanal aufweisen, in den Feuchtigkeit und Umgebungsschmutz eindringen kann. Aus diesem Grunde sind die bekannten Pulverinhalatoren mit Schutzkappen sowie Aufbewahrungseinrichtungen als Schutz vor Feuchtigkeit und Umgebungsschmutz ausgestattet. Bei Verlust oder unsachgemäßer Anwendung dieser Schutzeinrichtungen verliert der Pulverinhalator seine volle Funktionsfähigkeit. Nachteilig bei den bekannten Pulverinhalatoren ist, daß der Patient nicht immer vermeidet, auch in der entgegengesetzten, nämlich in der Expirationsrichtung durch den Inhalator auszuatmen. Dadurch neigt der Inhalator infolge der Atemluftfeuchtigkeit zur Verstopfung, da das Pulver verklumpt und im Inhalator im Luftkanal kleben bleibt. Dies führt auch zu erheblichen Dosierungsproblemen. Der Patient muß die Energie für die Erzeugung des Aerosols mit seinem Atemstrom bei der Inspiration selbst aufbringen. Diese Energie ist aber gerade bei Patienten limitiert, und bei akuter Atemnot kann der Patient die für die Pulver-Aerosol-Behandlung notwendige Energie für die erforderliche Atmungsstärke bei den gängigen Inhalatoren nicht ausreichend aufbringen. Die meisten bekannten Pulverinhalatoren weisen keinen optimalen Strömungsverlauf auf, da es aufgrund der baulichen Vorgaben zu Strömungsumlenkungen und Verwirbelungen kommt. Dies bedeutet ein erhöhter Strömungswiderstand und erfordert einen erhöhten Energieaufwand für den Patienten. Schließlich bleiben Anteile des Pulvers an Hinterfangungen haften und in Ruhezonen der Strömung liegen, was zu Lasten der Dosiergenauigkeit geht.

Davon ausgehend liegt der Erfindung die **A u f g a b e** zugrunde, einen Pulverinhalator der eingangs angegebenen Art mit einer verbesserten Wirkungsweise zu schaffen.

Die technische **L ö s u n g** ist gekennzeichnet durch die Merkmale im Kennzeichen des Anspruchs 1.

Die Grundidee des erfindungsgemäßen Pulverinhalators besteht darin, daß nur im inhalationsbereiten Zustand des Gerätes zur Führung des Luftstromes ein durchgängig ausgebildeter Luftkanal mit venturirohrartigem oder glattem Profil zur Verfügung steht, während im nicht inhalationsbereiten Zustand der Luftkanal gänzlich blockiert ist, so daß keinerlei Luft im Eingangsbereich und keinerlei pulvertragende Luft im Ausgangsbereich, nämlich im Inhalationsrohr, angesaugt werden kann. Somit ermöglicht ausschließlich nur zum Zeitpunkt der Anwendung ein entsprechend geformter Luftkanal einen optimalen Strömungsverlauf, und bei zwangsläufiger Synchronisation zwischen Deponieren des Pulvers und Inhalation wird das portionierte pulverförmige Arzneimittel mitgenommen und auf der nachfolgenden Diffusorstrecke hinreichend zerstäubt. Im geschlossenen Zustand hingegen ist die Eingangsöffnung sowie Austrittsöffnung gegenüber Feuchtigkeit und Staub automatisch verschlossen.

Selbst bei akuter Atemnot kann der Patient noch die für die Pulver-Aerosolbehandlung mit dem Inhalator erforderliche Atmungsstärke aufbringen, da geradlinige Luftströmungskanäle realisierbar sind. Die synchron arbeitende Dosier- und Freigabeeinrichtung ermöglicht die Minimierung der Bauteile und schließt das gesamte innere System des Gerätes bei Nichtgebrauch luft- und wasserdicht ab. Der Patient öffnet den Luftströmungskanal in dem Gerät mit einer einzigen Bewegung des Inhalationsrohres. Hierbei wird das Pulver deponiert und kann sofort inhaliert werden. Nach der Inhalation schließt der Patient das System wiederum mit einer einzigen Bewegung durch Verschwenken des Inhalationsrohres. Hierbei wird aus dem Vorratsbehälter die nächste Dosis portioniert und das System luftdicht verschlossen. Durch das Verschwenksystem wird insgesamt eine zwangsweise richtige Handhabung für die Einnahmesicherheit gewährleistet. Ein Einwegeventil kann auf der Einstromseite für absolute Dichtigkeit sorgen. Da für die Inbetriebnahme des Pulverinhalators außer dem Inhalationsrohr keine weiteren Einrichtungen zu bewegen sind, bleibt aufgrund der Geradlinigkeit des Luftströmungskanals beim Inhalationsvorgang der größte Teil der Inspirationsenergie auch tatsächlich für die Inspiration erhalten. Da nur wenige mechanische Teile an dem Inhalator vorhanden sind und der Luftstrom nahezu geradlinig geführt wird, bleiben nur geringe Anteile des Pulvers in der Vorrichtung, d.h. in dem Luftkanal haften. Dies erhöht die Dosiergenauigkeit. Mit der Mitnahme durch den Luftstrom wird das Pulver gleichmäßig verteilt und deagglomeriert. Der Luftkanal hat bevorzugt die Form eines Venturirohres bzw. einer Lavaldüse. Zusätzlich werden beim Transport des Pulvers und Mitnahme durch den Luftstrom gegebenenfalls größere Pulverpartikel durch schraubenförmige Lamellen zerschlagen und damit zerkleinert. In den Luftkanal können beliebig geformte mechanische Widerstände / Desagglomeratoren positioniert werden, um so den Luftkanal bedarfsgerecht sowie spezifikationsgerecht zu variieren. Der Luftkanal kann somit je nach Anforderung des Pulvers im Atemzugswiderstand frei variiert werden. Die Ausführungen des Luftkanals können im Querschnitt rund oder oval sein und über die gesamte Länge den gleichen Querschnitt aufweisen. Der Einlaß und Auslaß kann beispielsweise trichterförmig sein. Durch das Venturirohr ist eine optimale Strömung und Beschleunigung des inspirierten Luftstromes einschließlich Mitnahme und Zerstäubung des pulverförmigen Arzneimittels gewährleistet. Insbesondere ist dadurch eine zwangsweise komplette Entleerung gewährleistet. Die freie Gestaltung des Luftkanals ermöglicht die Anpassung des Inhalators an die verschiedensten inhalationsfähigen Arzneimittel. So können trockene pulverförmige Arzneimittel im Luftstrom in partikeldefinierter Größe dispergiert werden. Der erfindungsgemäße Inhalator ist insgesamt für einen längeren Gebrauch geeignet, da durch die Bauweise der gesamte Luftkanal mittels eines Pfeifenreinigers leicht zu reinigen ist und hygienische Probleme vermieden werden. Der Inhalator besteht bei Vollfunktion und einfachster Form aus wenigen Spritzgußteilen ohne die Verwendung von Federn und Hebeln.

Eine technische Realisierung des erfindungsgemäßen Pulverinhalators schlägt die Weiterbildung gemäß Anspruch 2 vor. Die Grundidee besteht darin, daß das Inhalationsrohr am mundfernen Ende drehbar gelagert ist. Dabei sind in der Nichtgebrauchsstellung des Inhalators sämtliche Öffnungen verschlossen, während sie in der Gebrauchsstellung des Inhalators im Sinne einer durchgängigen Luftströmung geöffnet sind. Vor allem ist dadurch der Luftstrom geradlinig ausgebildet und damit die Gefahr von Turbulenzen sowie Strömungswiderständen auf ein Minimum reduziert. Denn bei der Herstellung und Applikation von Pulveraerosolen spielt die Adhäsion und die Reibung eine bedeutende Rolle. Während der Applikation des Pulveraerosols müssen Adhäsion und Reibung zwischen Arzneimittel und Hilfsmittel überwunden werden. Aber gleichzeitig treten diese Kräfte zwischen den Pulverteilchen und den Pulverinhalatorflächen auf. Deswegen ist ein geradliniges Profil des Luftstromes von Vorteil.

Die Weiterbildung gemäß Anspruch 3 schlägt ein Einwegventil im Luftkanal vor, so daß der Patient das Pulver nur einatmen, nicht aber aus dem Inhalator hinausblasen kann.

Eine erste Anwendung des erfindungsgemäßen Pulverinhalators schlägt Anspruch 4 vor. Es wird dabei von einem Reservoir für das Pulver ausgegangen, aus dem mehrere Dosiereinheiten portioniert werden können. Die Grundidee besteht darin, daß der Zylindermantel des Inhalationsrohres eine Durchgangsöffnung in Form einer Bohrung aufweist, deren Höhe und Durchmesser das Dosiervolumen bestimmt und einer gegenüberliegenden Bohrung im zentralen Zylinderkörper entspricht. Im geschlossenen Zustand liegt die Durchgangsöffnung des Zylindermantels genau unterhalb der Auslaßöffnung des Vorratsbehältnisses, so daß das Arzneimittel dosiert wird. Im heruntergeklappten Zustand des Inhalationsrohres rutscht dann das Arzneimittel durch die Verbindungsbohrung im Zylinderkörper in die Durchgangsbohrung und damit exakt in den Luftkanal, so daß das Arzneimittel bei Inspiration inhaliert werden kann. Das Vorratsbehältnis kann zur Erhöhung der Wirtschaftlichkeit auswechselbar sein.

Eine alternative, zweite Variante schlägt die Weiterbildung gemäß Anspruch 5 vor. Es handelt sich hier um einen Einzeldosis-Applikator unter Verwendung einer Kapsel. Bei diesem Einmaldosierer liegt die Kapsel in dem Zylinderkörper der Drehachse für das Inhalationsrohr. Durch das Herunterklappen des Inhalationsrohres werden die Kuppen der Kapsel mittels eines Schneidmessers abgeschnitten. Dadurch ist eine komplette Entleerung der Kapsel möglich. Es gibt darüber hinaus keine Splitter. Im Gegensatz zu anderen Geräten ist deshalb kein Schutzsieb notwendig, welches den Atmungswiderstand erhöht. Eine ungeöffnete Kapsel kann nur im Nichtgebrauchszustand des Inhalationsrohres eingelegt werden. Dies gilt gleichermaßen auch für die Entsorgung einer entleerten Kapsel. Dadurch ist eine zwangsweise Synchronisation realisiert, indem das Aufschneiden der Kapsel und das Akti-

vieren in der entsprechenden Verschwenkstellung des Inhalationsrohres erfolgt, während in der Nichtgebrauchsstellung des Inhalationsrohres ein luft- und wasserdichter Abschluß realisiert ist.

Zwei Ausführungsbeispiele eines erfindungsgemäßen Pulverinhalators werden nachfolgend anhand der Zeichnungen beschrieben. In diesen zeigt:

Fig. 1a eine erste Ausführungsform eines Pulverinhalators für mehrere Dosiereinheiten (sogenannter Multidose) in der Nichtgebrauchsstellung;

Fig. 1b den Pulverinhalator in Fig. 1a in der Gebrauchsstellung;

Fig. 2a eine zweite Ausführungsform eines Pulverinhalators für eine Einmaldosierung (sogenannter Singledose) in der Nichtgebrauchsstellung;

Fig. 2b den Pulverinhalator in Fig. 2a in der Gebrauchsstellung.

Der Pulverinhalator der ersten Ausführungsform in Fig. 1a und 1b weist ein Gehäuse 1 auf, in welchem sich ein im wesentlichen trichterförmiges Vorratsbehältnis 2 für ein Pulver befindet. Dieses Vorratsbehältnis 2 weist an der untersten Stelle eine Auslaßöffnung 3 auf..

In dem Gehäuse ist weiterhin ein Zylinderkörper 4 fest angeordnet. Dieser weist eine radiale Durchgangsbohrung 5 auf. Von dieser Durchgangsbohrung 5 geht quer eine ebenfalls durchgehende Verbindungsbohrung 6 nach oben hin ab.

Auf dem Zylinderkörper 4 ist ein Inhalationsrohr 7 drehbar gelagert. Zu diesem Zweck weist das hintere Ende dieses Inhalationsrohres 7 einen Zylindermantel 8 auf, mittels welchem die Verschwenklagerung auf dem Zylinderkörper 4 realisiert ist. Dieser Zylindermantel 8 weist eine Öffnung 9 auf, welche auf der Achse der Innenöffnung 10 des Inhalationsrohres 7 liegt. Außerdem weist der Zylindermantel 8 eine Durchgangsöffnung 11 auf.

Schließlich besitzt das Gehäuse 1 einen nach innen ragenden Lufteinlaß 13.

Die Funktionsweise ist wie folgt:

In der Nichtgebrauchsstellung (Fig. 1a) befindet sich die Durchgangsöffnung 11 des Zylindermantels 8 unterhalb der Auslaßöffnung 3 des Vorratsbehälters 2. Das Pulver rieselt in die Durchgangsöffnung 11, welche damit eine Dosiereinheit definiert. In dieser Stellung ist die Durchgangsbohrung 5 sowie die Verbindungsbohrung 6 des Zylinderkörpers 4 durch den Zylindermantel 8 abgedichtet geschlossen.

Zum Überführen des Pulverinhalators in die Gebrauchsstellung (Fig. 1b) wird das Inhalationsrohr 7 nach unten verschwenkt. Dadurch gelangt die Durchgangsöffnung 11 (mit der Dosiereinheit an Pulver) oberhalb der Verbindungsbohrung 6 im Zylinderkörper 4, so daß das Pulver durch die Verbindungsbohrung 6 hindurch in die Durchgangsbohrung 5 rieselt. Entsprechend definieren die Innenöffnung 10 des Inhalationsrohres 7, die Durchgangsbohrung 5 des Zylinderkörpers 4, die Öffnung 9 des Zylindermantels 8 des Inhalationsrohres 7 sowie der Lufterinlaß 13 des Gehäuses 1 einen miteinander verbundenen, durchgängigen sowie abgedichteten Durchgangskanal. Durch eine Inhalation durch den Benutzer wird das Pulver mitgerissen und vom Patienten eingeatmet. Das Inhalationsrohr 7 kann grundsätzlich als Mundrohr oder als Nasenrohr konzipiert sein.

Nach der Inhalation wird das Inhalationsrohr 7 wieder nach oben verschwenkt (Fig. 1a), so daß eine neue Dosis an Pulver aus dem Vorratsbehälter 2 durch die Auslaßöffnung 3 hindurch in die Durchgangsöffnung 11 im Zylindermantel 8 gelangt.

Die zweite Ausführungsform in Fig. 2a und 2b geht von einem Vorratsbehälter in Form einer Kapsel 12 für eine Einmaldosierung aus. Vom Grundprinzip her ist diese Ausführungsvariante des Pulverinhalators gleich dem Grundprinzip des Pulverinhalators in Fig. 1a und 1b.

So ist ein Zylinderkörper 4 mit einer Durchgangsbohrung 5 vorgesehen (jedoch ohne Verbindungsbohrung 6). Auf diesem Zylinderkörper 4 ist ein Zylindermantel 8 eines Inhalationsrohres 7 verschwenkbar gelagert. Dieser Zylindermantel 8 weist auf der Achse der Innenöffnung 10 des Inhalationsrohres 7 eine Öffnung 9 auf. Außerdem weist der Zylindermantel 8 zwei Durchbrechungen 14 mit jeweils einer Schneidkante 15 auf. Die in Fig. 2b obere Durchbrechung 14 weist zusätzlich eine Abdichtnase 16 auf.

Die Funktionsweise ist wie folgt:

In der Nichtgebrauchsstellung des Pulverinhalators (Fig. 2a) wird eine Kapsel 12 in die Durchgangsbohrung 5 des Zylinderkörpers 4 eingeschoben. Die Innenöffnung 10 des Inhalationsrohres 7 sowie die Öffnung 9 des Zylindermantels 8 sind durch den Zylinderkörper 4

abgedichtet geschlossen. Außerdem ist der Lufteinlaß 13 des Gehäuses 1 durch die Abdichtnase 16 dicht verschlossen.

Zum Überführen des Pulverinhalators in die Gebrauchsstellung wird das Inhalationsrohr 7 nach unten geklappt (Fig. 2b). Dabei scheren die beiden Schneidkanten 15 des Zylindermantels 8 die Kuppen der Kapsel 12 ab. Dadurch befindet sich das Pulver im Innern der Kapsel 12 im Luftstrom während des Inhalationsvorganges. Der abgedichtete Luftkanal wird dabei durch die Innenöffnung 10 des Inhalationsrohres 7, die Durchgangsbohrung 5 im Zylinder 4, die Öffnung 9 im Zylindermantel 8 sowie durch den Lufteinlaß 13 des Gehäuses 1 definiert.

Nach Beendigung der Inhalation wird das Inhalationsrohr 7 wieder nach oben verschwenkt, so daß die leere Kapsel 12 entnommen werden kann.



Bezugszeichenliste

1	Gehäuse
2	Vorratsbehälter
3	Auslaßöffnung
4	Zylinderkörper
5	Durchgangsbohrung
6	Verbindungsbohrung
7	Inhalationsrohr
8	Zylindermantel
9	Öffnung
10	Innenöffnung
11	Durchgangsöffnung
12	Kapsel
13	Luftleinlaß
14	Durchbrechung
15	Schneidkante
16	Abdichtnase

## Ansprüche

1. Pulverinhalator  
mit einem Vorratsbehältnis (2) für das Pulver sowie  
mit einem Inhalationsrohr (7) zum Inhalieren des Pulvers,  
wobei während des Inhalierens ein durchgängiger Luftstrom das Pulver mitreißt,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Inhalationsrohr (7) derart verschwenkbar gelagert ist,  
daß in einer Nichtgebrauchsstellung des Inhalationsrohres (7) das Pulver in dem Vorratsbehältnis (2) luftdicht abgeschlossen ist und  
daß beim Verschwenken des Inhalationsrohres (7) in die Gebrauchsstellung das Pulver in den Bereich des durchgängigen Luftstromes in dem Inhalationsrohr (7) gelangt.
2. Pulverinhalator nach dem vorhergehenden Anspruch,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Inhalationsrohr (7) mit seinem hinteren Ende mittels eines angeformten Zylindermantels (8) auf einem feststehenden Zylinderkörper (4) verschwenkbar gelagert ist,  
daß der Zylinderkörper (4) eine radiale Durchgangsbohrung (5) aufweist,  
daß der Zylindermantel (8) in der axialen Verlängerung des Inhalationsrohres (7) eine Öffnung (9) aufweist,  
daß in der Nichtgebrauchsstellung des Inhalationsrohres (7) sich die Innenöffnung (10) des Inhalationsrohres (7) und die Öffnung (9) des Zylindermantels (8) nicht im Bereich der Durchgangsbohrung (5) des Zylinderkörpers (4) befinden und  
daß in der Gebrauchsstellung des Inhalationsrohres (7) sich die Innenöffnung (10) des Inhalationsrohres (7) und die Öffnung (9) des Zylindermantels (8) im Bereich der Durchgangsbohrung (5) des Zylinderkörpers (4) befinden, in welcher sich das Pulver befindet.
3. Pulverinhalator nach einem der vorhergehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß ein den Luftstrom definierender Luftkanal ein Einwegventil aufweist.
4. Pulverinhalator nach Anspruch 2 oder 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß sich in dem Vorratsbehältnis (2) das Pulver in mehreren Dosiereinheiten befindet,  
daß das Vorratsbehältnis (2) unterseitig eine Auslaßöffnung (3) aufweist,  
daß der Zylinderkörper (4) quer zur Durchgangsbohrung (5) eine nach oben abgehende, durchgehende Verbindungsbohrung (6) aufweist und

daß der Zylindermantel (8) eine Durchgangsöffnung (11) derart aufweist,  
daß sich diese in der Nichtgebrauchsstellung des Inhalationsrohres (7) unterhalb der  
Auslaßöffnung (3) des Vorratsbehältnisses (2) und in der Gebrauchsstellung des Inha-  
lationsrohres (7) oberhalb der Verbindungsbohrung (6) des Zylinderskörpers (4) befindet.

5. Pulverinhalator nach Anspruch 2 oder 3,  
dadurch gekennzeichnet,  
daß das Vorratsbehältnis (2) eine Kapsel (12) für eine einzige Dosiereinheit ist,  
daß die Kapsel (12) in die Durchgangsbohrung (5) des Zylinderskörpers (4) einführbar ist  
und  
daß die beiden Enden der Kapsel (12) jeweils derart über die Mantelfläche des Zylinder-  
körpers (4) überstehen,  
daß beim Verschwenken des Inhalationsrohres (7) von der Nichtgebrauchsstellung in  
die Gebrauchsstellung diese Enden abgesichert werden.

### Zusammenfassung

Ein Pulverinhalator weist ein Vorratsbehältnis 2 für das Pulver auf. Es kann sich dabei um ein Behältnis für mehrere Dosiereinheiten oder aber um eine Kapsel 12 handeln. Ein Inhalationsrohr 7 dient zum Inhalieren des Pulvers. Dieses Inhalationsrohr 7 ist verschwenkbar gelagert. In der Nichtgebrauchsstellung des Inhalationsrohres 7 ist das Pulver in dem Vorratsbehältnis 2 luftdicht abgeschlossen, während in der Gebrauchsstellung des Inhalationsrohres 7 das Pulver sich in dem Bereich des durchgängigen Luftstromes in dem Inhalationsrohr 7 befindet.

(Fig. 1b)

G/sr2/g

Fig. 1 b

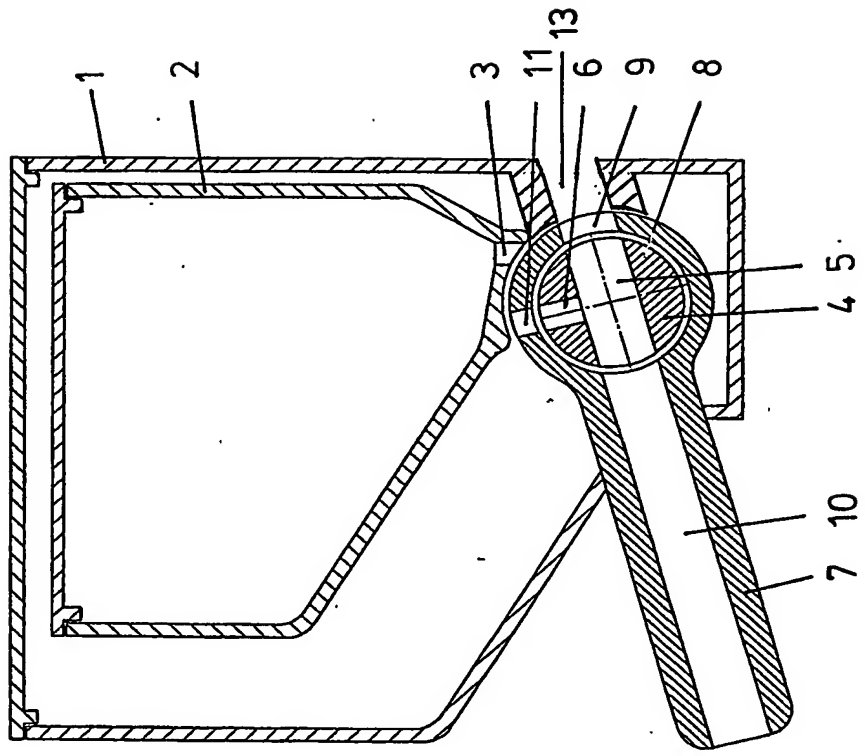


Fig. 1 a

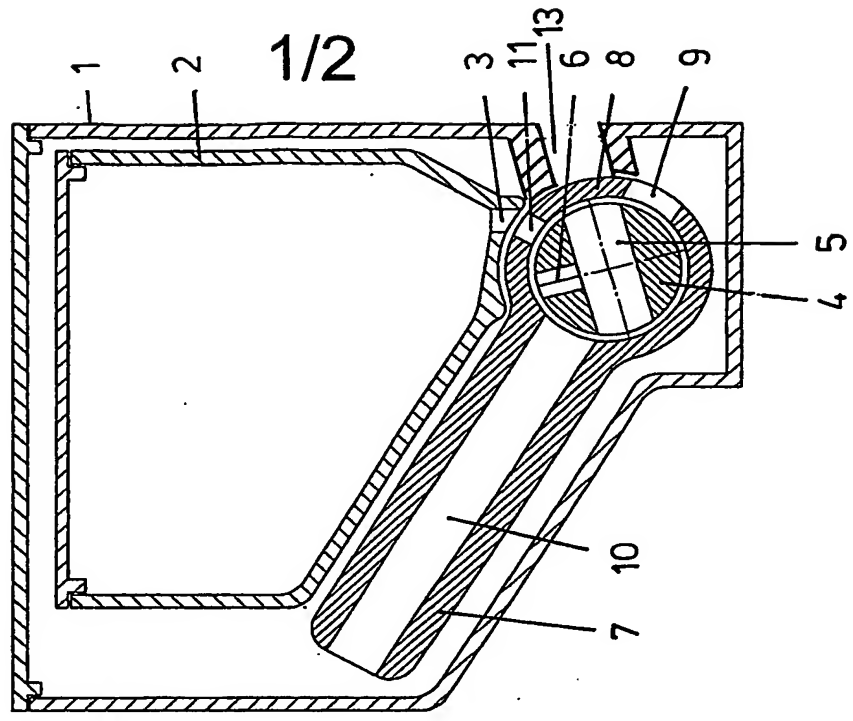


Fig. 1 b

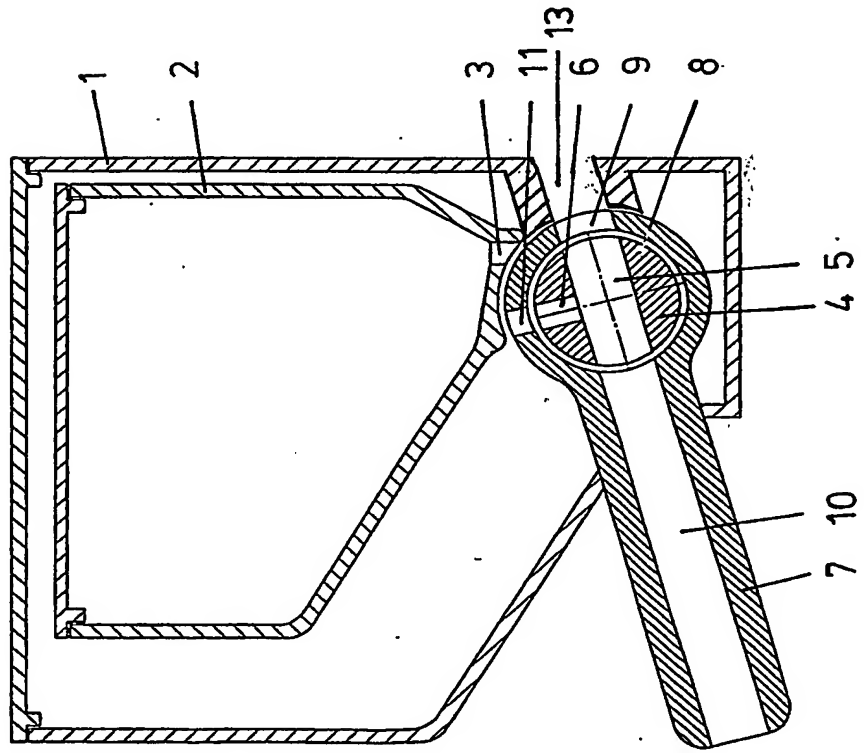
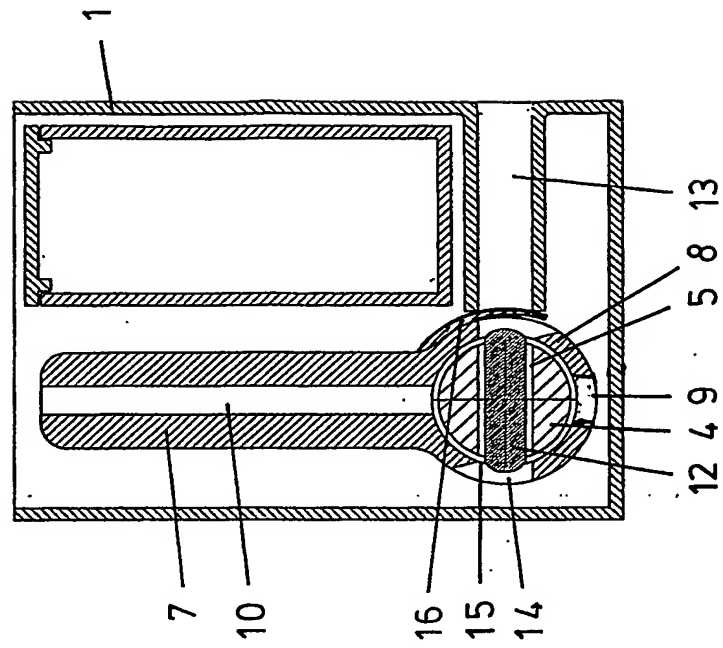


Fig. 2 a



**Fig. 2 b**

